

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-235853

(43)Date of publication of application : 18.09.1990

(51)Int.Cl.

C07C257/18
A61K 31/24
A61K 31/38
A61K 31/44
C07C279/18
C07C311/13
C07C311/46
C07C311/47
C07C323/62
C07D213/75
C07D333/24

(21)Application number : 02-019361

(22)Date of filing : 31.01.1990

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(72)Inventor : ALIG LEO
EDENHOFER ALBRECHT
MUELLER MARCEL
TRZECIAK ARNOLD
WELLER THOMAS

(30)Priority

Priority number : 89 326
89 4069

Priority date : 31.01.1989
13.11.1989

Priority country : CH
CH

(54) CARBOXYLIC ESTER DERIVATIVE

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compd. of formula I [wherein A is a group of formula II or III (wherein R3 is H, lower alkyl, etc.), etc.; B is a group of formula IV or V (wherein R4 is H, lower alkoxy, etc.), etc.; W is CH2, CH2CH2, etc.; X is CONR2, NR2SO3 (wherein R2 is H, lower alkyl, etc.), etc.; Y is CH2CH2, OCH2, etc.; Z is OCH2, CH2, etc.; R is H, lower alkyl, etc.; R1 is amidino or guanidino; (a) and (c) are each 0 or 1; and (b) is 0-2].

EXAMPLE: Methyl p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]phenoxyacetate.

USE: A remedy for thrombosis, apoplexy, cardiac infarction, inflammation, arterial sclerosis, tumor, etc.

PREPARATION: The nitrile group of a compd. of formula VI (wherein R5 is lower alkyl or benzyl) is converted into an amidino group by a known method to give a compd. of formula I.



II



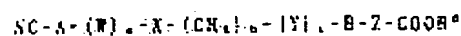
III



IV



V



VI

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

Searching PAJ

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

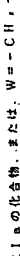
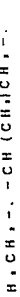
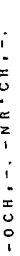
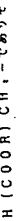
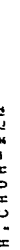
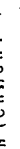
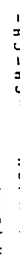
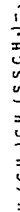
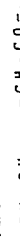
の化合物である。
式Iの化合物の他の下位群の化合物は、式



の化合物である。

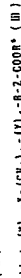
一般式Iの好ましい化合物は、直鎖における(W), (Y), (X)およびZ中に存在するC, O, NおよびS原子の総数が6である化合物である。

このような好ましい化合物の例は、



高に置換するか、または

(b) 一般式



(式中、A, B, W, X, Y, Z, R^4, a, b

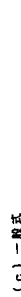
およびcは前述した意義を有しそしてR^1は保護

されたアミノまたはグアニジノ基を示す)の化

合物におけるアミノまたはグアニジノ基の保護

基を除去するか、または

(c) 一般式



(式中、A, B, W, X, Y, Z, R^4, a, b

およびcは前述した意義を有しそして適当である

場合は分子中に存在するカルボキシル基は、エス

テルの形態にある)の化合物におけるアミノ基

を、グアニジノ基に置換するか、または

(d) 一般式



(式中、Eは塩基または異質を示すかまたは

C O Eは活性エステル基を示しそしてR^1, A,

Wおよびaは前述した意義を有する)の化合物を、

Iの期間に無水の化合物の吸湿性の結果として起

る。

式Iの化合物の生理学的に許容し得る塩の例

は、生理学的に許容し得る塩置換えは塩、酸塩

または錯体、または有機酸例えばメタンホルボン

酸、P-トールエンホルボン酸、酢酸、トリフルオ

ロ酢酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸または

サリチル酸との塩である。式Iの化合物は、ま

た、生理学的に許容し得る塩と塩を形成する。

この型の塩の例は、アルカリ金属、アルカリ土類

金属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム

塩、例えば、Na, K, Caまたはトリメチルア

ンモニウム塩である。式Iの化合物は、また、双

性イオンの形態にあることができる。

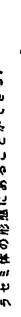
1層またはそれより多くの不斉C原子を含むす

る式Iの化合物は、対称体(エナンチオマー)、

ジアステレオマーまたはその混合物、例えば

ラセミ体の形態にあることができる。

式Iの化合物の下位群の化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



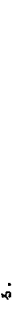
に示す。

式Iの化合物は、式



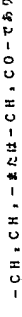
に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



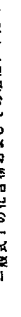
に示す。

式Iの化合物は、式



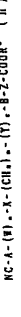
に示す。

式Iの化合物は、式



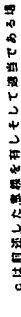
に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式

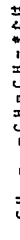
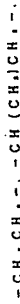
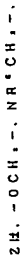


に示す。

特開平2-235853 (3)

ルキル)アミノ-低級アルキルエーテルまたは低級アルカンカルボン酸のエステルの形態にあって

る。



Rは、水素、低級アルキル、フェニルまたは

フェニル-低級アルキルを示し、

Q'およびQ''は、水素または低級アルキルで

あるかまたはこれらが結合しているC原子と一緒

になって3-6員環を形成し、

R'は、アミノまたはグアニジノを示し、

R''は、水素、低級アルキル、フェニル低級

アルキル、フェニル-低級アルキル(これは

フェニル部分においてアミノ、アミノまたは

-COORに置き換えられている)または高

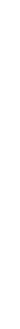
-CH_2-COORまたは-Y-B-Z-COOR

を示し、

R'''は、水素、低級アルキル、低級アルコキ

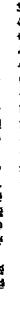
ル基を示す。

式Iの化合物は、式



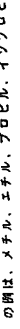
に示す。

式Iの化合物は、式



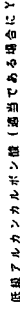
に示す。

式Iの化合物は、式



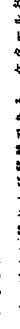
に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



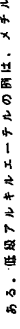
に示す。

式Iの化合物は、式



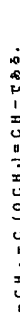
に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

式Iの化合物は、式



に示す。

-CH_2-COCH_3-, -を示し、

Xは、-CONR^4-, -NR^4-CO-,

-SO_2-NR^4-, または-NR^4-SO_2-,

Yは、-CH_2-CH_2-,

-CH_2-CH_2-O-, -OCH_2-,

CH(CH_3)CH_2-, -CH-CH-,

-CH_2-CH=CH-,

-C(Q', Q'')-CO(CH_3)-,

-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-,

-CH(CH_3)CH_2-CH_2-,

-CH_2-COCH_3-,

-C(Q', Q'')-CH(OH)-,

-C(Q', Q'')-CH(SSCH_3)-,

-CH(CH_2OH)CH_2-,

-CH(COOR)CH_2-,

(カルボニル基は、またオキシム、オキシム

エーテル、ケタールまたはオキケタールまたはエ

ノールエーテルの形態であつてもよくそしてビド

ロキシル基は低級アルキルエーテル、ジ(低級ア

シ、ハロゲン、低級カルボアルコキシ、アミノ、

低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノまた

はアミノ)を示し、

R'''は、水素、低級アルキル、低級アル

コキシ、ハロゲン、低級カルボアルコキシ、

アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アル

キルアミノまたは高-2-COORまたは

-CH=CH-(CH_3), COORを示し、

R'''は、水素、低級アルキルまたはベンジルを

示し、

nは、0-4の整数を示し、

a, cおよびdは、0または1を示し、

bは、0-2の整数を示しそしてcが1である

場合aおよびbは0でありそしてaまたはbが0

と異なる場合はcは0である。

さらに、本発明は、式Iの化合物およびその塩

の製法、血性症、卒中、心筋梗塞、炎症、動脈硬

化症および腫瘍を治療するための医薬品の製造に上

記化合物を使用することならびにこれらの化合物

を含む医薬品に関するものである。

ベンチノエートを塩基加水分解することに
よって、融点247～248℃(アセトニトリ
ル/水から)の水和物として(E)-5-(5-
-〔2-(p-アミノベンゾアミド)エチル]
-2-カルボキシメチルキリフエニル)-4-ベン
チノ酸を得た。

例7

例1と同様にメチルp-〔2-(p-シア
ノベンゾアミド)エチル]-フェニルアセチ
ルから、融点223～223℃(エタノールか
ら)の結晶としてメチルp-〔2-(p-アミ
ノベンゾアミド)エチル]フェニルアセチ
ルを得た。

出発物質は、次のようにして製造した。

炭酸カリウム2.8gの存在下においてN、N-
ジメチルホルムアミド30ml中で、メチル4-
ヒドロキシフェニルアセチル1.65gをN-
ベンジロキシカルボニル-2-アミノ-エチル
アミド3.3、0.5gと反応させる。100℃
で2時間後に、混合物を蒸発し、残留物を水およ

メタノール-〔2-(p-シアノベンゾアミド)
エチル]-2-アミノ-フェニルアセチル
4.64g、ベンジロキシカルボニル-2-アミ
ノフェニルアセチル5.24g、酢酸パラジウム
(II)5.2gおよびトリエチルアミン0.2ml
の混合物を、アルゴン下100℃で9時間加熱す
る(5時間後に再び同じ量のトリエチルアミ
ン(II)を加えるように行う)。次に、混合物
を蒸発し、残渣としてクロマトグラフィーを用
いる。シリカゲル上でクロマトグラフィー-抽出(前
述)エーテル/石油エーテル(1:1)として、
ベージュ色の抽出物としてベンジル(E)-5-
-〔5-(2-(p-シアノベンゾアミド)エチル)-
2-カルボキシメチルキリフエニル]-4-
ベンチノエート480mgを得た。

例8

例2と同様に、ベンジル(E)-5-(5-
-〔2-(p-アミノベンゾアミド)エチル]
-2-カルボキシメチルキリフエニル)-4-

ヒエーテルの間に分配し、エーテルによる抽
出を要する。粗生成物をクロマトグラフィー-抽
出して、無色の結晶としてベンジル2-(p-
-アセトキシ-4-トリフルオロメチル)エチルカルバ
メート2.1gを得る。

メタノール中のベンジル2-(p-アセトキシ
-4-トリフルオロメチル)エチルカルバメート1gの
溶液を、10%Pd/炭素の存在下において脱和
まで水素添加する。析出および蒸発後に得られた
残留物を、クロホルムに溶解し、乾燥し、
アルファミノン0.75gおよび4-シアノベンゾイル
クロライド660mgを加えて混合物を30分
間攪拌する。次に、0.5N水酸化ナトリウム溶
液、0.5N塩酸および水で洗滌し、乾燥し、
蒸発する。残留物を酢酸エチルから再結晶し
て、融点143～144℃のメチルp-〔2-
(p-シアノベンゾアミド)エチル]フェニル
アセチル620mgを得た。

例9

例2と同様に、メチルp-〔2-(p-ア

ミノベンゾアミド)エチル]フェニルアセ
チルの結晶から、融点183～184℃
(水/アセトニトリル)の無色の結晶としてp
-〔2-(p-アミノベンゾアミド)エチル]
シ]フェニルアセチルの結晶としてメチルp-〔2-
シ]フェニルアセチルの結晶を得た。

例9

例1と同様に、メチルp-〔2-(p-シ
アノフェニルホルムアミド)エチル]フェ
ニルアセチルから、融点221～222℃(エ
タノール)の無色の結晶としてメチルp-〔2-
(p-アミノベンゾアミド)エチル]フェニル
アセチルを得た。

出発物質の製造

出発物質は、ベンジロキシカルボニル基の水
素添加分解およびその後のトリエチルアミンの存
在下における4-シアノベンゾアミドホルムクロ
ライドとの反応によって、ベンジル2-(p-ア
セトキシ-4-トリフルオロメチル)エチルカルバメ
ートから得た。

例1と同様に、メチルp-〔2-(p-ア
ミノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチルから、融点210～
211℃(水から)の無色の結晶としてp-〔2-
(p-アミノベンゾアミド)エチル]フェニル
アセチルを得た。

出発物質は、次のようにして製造した。

塩化メチレン20ml中のp-シアノベンゼン
ホルムクロライド1.21gの溶液を、20分
以内に、0～5℃の塩化メチレン75mlおよび
リエチルアミン1.85ml中のメチル4-(2-
アミノエチル)フェニルアセチル塩酸塩
(融点190℃)1.47gの濃厚溶液に加え
る。室温で2時間攪拌した後、普通の処理を要
し、粗生成物を、クロホルム/n-プロパ

例11におけるようにして、メチルp-
〔(S)-2-(p-シアノベンゼンホルム
アミド)プロピル]フェニルアセチル1.16
gから、融点209～210℃(メタノール
から)のメチルp-〔(S)-2-(p-アミ
ノベンゼンホルムアミド)プロピル]フェニ
ルアセチル470mgを得た。

出発物質は、ピリジン中でメチルp-〔(S)-
2-(p-アミノプロピル)フェニルアセチル
1.50～1.52g)およびp-シアノ
ベンゼンホルムクロライドを反応させること
によって得られた。融点120～122℃。

例14

例12
例12と同様に、メチルp-〔(S)-2-(p-
アミノベンゼンホルムアミド)プロピル]
フェニルアセチル(例13)か
ら、無色の結晶としてp-〔(S)-2-(p-ア
ミノベンゼンホルムアミド)プロピル]
フェニルアセチルを得た。1.18g (KBr)

ル] フェノキシベンゼン 340 mg を得た。

例 23

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 460 mg から、白色の粉末として、純粋なメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3375, 3078, 1751, 1680, 1599, 1511, 1333, 1217, 1170, 832 cm⁻¹。

出発物質は、クロホルム中における二酸化アセチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 160~162℃ (アセトン/ヘキサンから)。

例 24

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 160~162℃ (アセトン/ヘキサンから)。

例 21

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 650 mg から、融点 215~218℃ の純粋なメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg を得た。

出発物質は、ピリジン中でメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 123~125℃ および p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 140~142℃ (アセトン/ヘキサンから)。

例 22

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg から、融点 250℃ 以上の純粋な p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg を得た。

ノキシベンゼン 180 mg から、融点 270~271℃ (分) の純粋な結晶性のメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 120 mg を得た。

例 25

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 300 mg から、融点 270~271℃ (分) の純粋な結晶性のメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 200 mg を得た。

出発物質は、クロホルム中における二酸化アセチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 260 mg から、純粋な無定形の p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 150 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3431, 3036, 1688, 1608, 1572, 1511, 1419, 1321, 1152, 831 cm⁻¹。

例 26

メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 80 mg から、融点 200~203℃ の純粋な結晶性のメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 80 mg を得た。

特開平2-235853 (11)

例 14 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 650 mg から、融点 215~218℃ の純粋なメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg を得た。

例 17

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 650 mg から、融点 215~218℃ の純粋なメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3375, 3078, 1751, 1680, 1599, 1511, 1333, 1217, 1156, 823 cm⁻¹。

例 18

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 300 mg から、融点 270~271℃ (分) の純粋な結晶性のメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 200 mg を得た。

例 20

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 260 mg から、純粋な無定形の p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 150 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3431, 3036, 1688, 1608, 1572, 1511, 1419, 1321, 1152, 831 cm⁻¹。

3342, 3102, 1680, 1609, 1510, 1324, 1206, 1161, 847 cm⁻¹。

例 15

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 700 mg から、融点 215~218℃ の純粋なメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3372, 3136, 3047, 1754, 1682, 1610, 1519, 1341, 1219, 1159, 828 cm⁻¹。

出発物質は、室温でジメチルエタナミン中において、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 108~109℃ (アセトン/ヘキサンから)。

例 16

出発物質は、室温でジメチルエタナミン中において、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 108~109℃ (アセトン/ヘキサンから)。

例 18

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 340 mg から、融点 275~276℃ (分) の純粋な p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 40 mg を得た。

例 19

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 660 mg から、融点 227℃ (分解) の純粋なメチル p-[2-(p-シアミノベンゾアミド)フェニル]フェノキシベンゼン 170 mg を得た。

カルバモイル) - p-トリルオキシセチン
ト塩酸 0.8g を得た。IR 帯 (KBr)
3376, 3263, 3060, 1751,
1654, 1612, 1511, 1180,
1080 cm⁻¹。
4-ヒドロキシフェニル誘導体をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて次に
p-シアノベンジルアミンと反応させて p-
シアノベンジルカルバモイルメチル) フェノ
ル (融点 178~179℃) を得、そして次に
アセトン中でプロモ酢酸メチル/KOH でエー
ル化するところによって出現物質を製造した。融
点 143~145℃ (アセトン/ヘキサン
5)。IR 帯 (KBr) 3284, 3034,
2232, 1747, 1637, 1610,
1536, 1509, 1374, 1219,
1093, 810 cm⁻¹。

例 55

例 111 におけるようにして、メチル p-
シアノベンジルカルバモイル) フェノキシセ
チン/フェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 4.00g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノ
キシセチン 3.22g を得た。IR 帯
(KBr) 3400, 3175, 1755,
1694, 1640, 1608, 1550,
1509, 1435, 1294, 1086,
764 cm⁻¹。
4-ヒドロキシ安息香酸をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて p-
シアノベンジルアミンを加えて p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 0.9g を得た。IR 帯 (KBr)
3294, 3087, 1729, 1682,
1641, 1545, 1483, 1292,
863 cm⁻¹。
出現物質は、塩化メチレン/トリエチルアミン
中でメチル 4-(2-アミノフェニル)-ヒドロキシ
セチン/ヒドロキシナメート塩酸 (融点 141~
144℃) および p-シアノベンゾイルクロラ
ドを反応させることにより得た。融点 139~
141℃ (アセトン/ヘキサンから)。IR 帯
(KBr) 3324, 2237, 1736,
1644, 1549, 1501, 1293,
1170, 841 cm⁻¹。

例 58

例 112 におけるようにして、メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシ
セチン 1.0g から、無定形の p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェ
ノキシセチン 0.90g を得た。IR 帯 (KBr)
3373, 3057, 1694, 1638,
1608, 1575, 1542, 1500,
1409, 1313, 1227, 1179,
1055, 766 cm⁻¹。

例 57

例 111 におけるようにして、メチル p-
(p-シアノベンジルアミン) -1-ヒドロキシ
セチン/ヒドロキシナメート 1.0g から、無定
形のメチル p-
(2-(p-アミノフェニル) -
アミド) -1-ヒドロキシセチン/ヒドロキシ
ナメート 6.90g を得た。融点 >250℃。

例 59

例 111 におけるようにして、メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシ
セチン 0.8g を得た。IR 帯 (KBr)
3376, 3263, 3060, 1751,
1654, 1612, 1511, 1180,
1080 cm⁻¹。
4-ヒドロキシフェニル誘導体をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて次に
p-シアノベンジルアミンと反応させて p-
シアノベンジルカルバモイルメチル) フェノ
ル (融点 178~179℃) を得、そして次に
アセトン中でプロモ酢酸メチル/KOH でエー
ル化するところによって出現物質を製造した。融
点 143~145℃ (アセトン/ヘキサン
5)。IR 帯 (KBr) 3284, 3034,
2232, 1747, 1637, 1610,
1536, 1509, 1374, 1219,
1093, 810 cm⁻¹。

例 60

メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン/フェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 4.00g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノ
キシセチン 3.22g を得た。IR 帯
(KBr) 3400, 3175, 1755,
1694, 1640, 1608, 1550,
1509, 1435, 1294, 1086,
764 cm⁻¹。
4-ヒドロキシ安息香酸をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて p-
シアノベンジルアミンを加えて p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 0.9g を得た。IR 帯 (KBr)
3294, 3087, 1729, 1682,
1641, 1545, 1483, 1292,
863 cm⁻¹。
出現物質は、塩化メチレン/トリエチルアミン
中でメチル 4-(2-アミノフェニル)-ヒドロキシ
セチン/ヒドロキシナメート塩酸 (融点 141~
144℃) および p-シアノベンゾイルクロラ
ドを反応させることにより得た。融点 139~
141℃ (アセトン/ヘキサンから)。IR 帯
(KBr) 3324, 2237, 1736,
1644, 1549, 1501, 1293,
1170, 841 cm⁻¹。

5℃で2時間加熱する。沈澱した結晶を吸引ろ去
し、そして KOH 上で再結晶化する。融点 273~
274℃ (分解) を有する無定形の p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) -
ヒドロキシセチン/ヒドロキシナメート 7.0g を得た。

例 61

メチル 4-(2-アミノフェニル) ヒドロキシ
ナメート塩酸 4.86g, 4-ニトロフェニル-4-
グアニジノベンゾエート塩酸 6.72g, ト
リエチルアミン 4.04g およびフェニルカルバ
モイル 1.0ml の混合物を、アルゴン下で5時間
加熱した。次に、反応混合物を真空蒸発乾燥し、
そして残留物を MCI ゲル 25g 上でクロマトグ
ラフィー処理した。無定形のメチル p-
(2-
(p-アミノフェニルカルバモイル) エチル) ヒド
ロキシナメート塩酸 5.20g を得た。IR 帯
(KBr) 3339, 3187, 1727,
1678, 1644, 1579, 1500,
1289, 1107, 852 cm⁻¹。

例 62

メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン/フェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 4.00g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノ
キシセチン 3.22g を得た。IR 帯
(KBr) 3400, 3175, 1755,
1694, 1640, 1608, 1550,
1509, 1435, 1294, 1086,
764 cm⁻¹。
4-ヒドロキシ安息香酸をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて p-
シアノベンジルアミンを加えて p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 0.9g を得た。IR 帯 (KBr)
3294, 3087, 1729, 1682,
1641, 1545, 1483, 1292,
863 cm⁻¹。
出現物質は、塩化メチレン/トリエチルアミン
中でメチル 4-(2-アミノフェニル)-ヒドロキシ
セチン/ヒドロキシナメート塩酸 (融点 141~
144℃) および p-シアノベンゾイルクロラ
ドを反応させることにより得た。融点 139~
141℃ (アセトン/ヘキサンから)。IR 帯
(KBr) 3324, 2237, 1736,
1644, 1549, 1501, 1293,
1170, 841 cm⁻¹。

例 63

例 61 におけるようにして、メチル p-アミノ
フェニルカルバモイル) フェノキシセチン/ヒ
ドロキシナメート 1.93g および 4-
ニトロフェニル-4-グアニジノベンゾエート
塩酸 3.36g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシ
セチン/ヒドロキシナメート 3.10g を得た。
IR 帯 (KBr) 3304, 3169,
1749, 1675, 1641, 1602,
1568, 1507, 1435, 1207,
1080 cm⁻¹。

例 64

例 112 におけるようにして、メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) エチル) ヒド
ロキシナメート塩酸 4.90g から、無定形の
メチル p-
(2-(p-アミノフェニル) -
アミド) エチル) ヒドロキシセチン/ヒドロキシ
ナメート 2.31g を得た。IR 帯 (KBr) 3507, 3454,
3308, 2925, 1704, 1638,
1554, 1505, 1481, 1376,
1312, 865 cm⁻¹。

例 65

例 61 におけるようにして、メチル 4-アミノ
フェニルカルバモイル) フェノキシセチン/ヒ
ドロキシナメート 1.93g および 4-
ニトロフェニル-4-グアニジノベンゾエート
塩酸 3.36g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシ
セチン/ヒドロキシナメート 3.10g を得た。
IR 帯 (KBr) 3304, 3169,
1749, 1675, 1641, 1602,
1568, 1507, 1435, 1207,
1080 cm⁻¹。

例 66

例 112 におけるようにして、メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシ
セチン/フェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 4.00g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノ
キシセチン 3.22g を得た。IR 帯
(KBr) 3400, 3175, 1755,
1694, 1640, 1608, 1550,
1509, 1435, 1294, 1086,
764 cm⁻¹。
4-ヒドロキシ安息香酸をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて p-
シアノベンジルアミンを加えて p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 0.9g を得た。IR 帯 (KBr)
3294, 3087, 1729, 1682,
1641, 1545, 1483, 1292,
863 cm⁻¹。
出現物質は、塩化メチレン/トリエチルアミン
中でメチル 4-(2-アミノフェニル)-ヒドロキシ
セチン/ヒドロキシナメート塩酸 (融点 141~
144℃) および p-シアノベンゾイルクロラ
ドを反応させることにより得た。融点 139~
141℃ (アセトン/ヘキサンから)。IR 帯
(KBr) 3324, 2237, 1736,
1644, 1549, 1501, 1293,
1170, 841 cm⁻¹。

例 67

例 112 におけるようにして、メチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシ
セチン/フェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 4.00g から、無定形のメチル p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノ
キシセチン 3.22g を得た。IR 帯
(KBr) 3400, 3175, 1755,
1694, 1640, 1608, 1550,
1509, 1435, 1294, 1086,
764 cm⁻¹。
4-ヒドロキシ安息香酸をクロロアセチン
ル/4-エチルモルホリンと反応させて p-
シアノベンジルアミンを加えて p-
(p-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシセ
チン 0.9g を得た。IR 帯 (KBr)
3294, 3087, 1729, 1682,
1641, 1545, 1483, 1292,
863 cm⁻¹。
出現物質は、塩化メチレン/トリエチルアミン
中でメチル 4-(2-アミノフェニル)-ヒドロキシ
セチン/ヒドロキシナメート塩酸 (融点 141~
144℃) および p-シアノベンゾイルクロラ
ドを反応させることにより得た。融点 139~
141℃ (アセトン/ヘキサンから)。IR 帯
(KBr) 3324, 2237, 1736,
1644, 1549, 1501, 1293,
1170, 841 cm⁻¹。

と区役所を併せて建設して、消防の処理およびエサ
として石油エチル（１：１）を使用したシリカゲ
ルのクロマトグラフィー装置に、 $3 - [p -$
 $(\text{メソアブキシルボニルボニルエチル}) \text{フェニル}]$
 $- D - \alpha$ ラニメルエステル、 65°C から、
褐色の油状物として $N - (\text{オリアノペンゾイ}$
 $\text{ル}) - 3 - [p - (\text{第}3\text{アブキシルボニル}$
 $\text{キリル}) \text{フェニル}] - D - \alpha$ ラニメルエステル

1771

N-(p-アミノリボソイル)-3-(p-
(第3プロピルカルボニルメチル)フェニル)
-D-アラニンメチルエステル462mgを、塩化
メチレン4.5gおよびトリフルオロ酢酸3.5
gの混合物中で窒素で2時間置きさせる。次

に、混合物を真空溜留せしめて殘留物をジェエ
ルエーテルと一緒に精製する。得られたオレンジ
色の粉末を、水そして次に水／アセトニトリル
(9:1)を使用してシリカゲル上でクロマトグ
ラフィー処理する。溶剤の純度試験点153～

メートから、メサル(E) - p - [2 - (p - p
ジノベンズアミド) エサル] - o - メサルシン
ナメートのアセテート塩が得られる。融点190
℃。

出見物質は、メチルパー(2-アミノエチル)-
-0-メチルシナメート遊離塩(E-P-A
125, 331)およびP-シアノベンゾイルク
マイドから製造することが出来る。

例 7.4
メチル(E)-p-(2-(p-アミジノベン
ズアミド)エチル)-0-メチルシンナメート
1.90gは、窒素で大気圧下で100mPd/Cの
存在下においてメタノール中で水素添加した後、
2.4時間後に結晶性のメチル res-p-[2-
(p-アミジノベンズアミド)エチル]-0-メ
チルヒドロキシナメートのアセテート1.13gを
与える。

例75 メチル rac-p-〔2-(p-アミロペンズアミド)エチル〕-β-メチルヒドロキシノール/13%、メタノール/2N水酸化

-387-

15℃のp-[(R)-2-(p-アミジノベンズアミド)-2-メトキシカルボニルエチル]フェノキシ酢酸トリクロアセアートの黄色結晶180mgが得られた。

融点 α : $t_m = +48.6^\circ$ (メタノール中 $c = 0.97$)。

Б472

例2と同様に、メタノール性の水酸化トリウム水溶液による加水分解およびパートルエンスルホン塩による塩の中和によって、 P- 〔R〕-2-(P-アミリソペンズアミド)-2-メトキシカルボニルエチルエチルアミリキチロトリアルホセアセート塩2.2gを得た。融点191~193°Cでの黒色の結晶の形で N- (P-アミリソペンズイル)-3-(P-カルボキ メトキシエチル)-D-アラニン-水知98gが得られた。

例 73 例 1 と同様にして、メチル P-[2-(P-シ
アノペンズアミド)エチル]-0-メチルシンナ

[illegible]

例 7.6
ジメチルホルムアミド (DMF) 中のメチル 4-(2-アミノナフチル) フェノキシアセチレート塩 21.9 mg の溶液に、トリエチルアミン 0.4 mL を加えてジメチルホルムアミド中の 4-アミノフェニル 4-グアニリナリゾンゼット塩処理型 30.0 mg の溶液を加える。室温で長時間後に、溶液を蒸去しそして残留物を酢酸エチル/アセトン/水/酢酸 (9:5:1:1) を使用してシリカゲル 20 μm 上でクロマトグラフィー処理する。淡黄色の抽出物の形態のメチル 4-(2-アミノナフチル) フェノキシアセチレート塩 (p-グアニリナリゾンゼット塩 10.3 mg) が得られ

- 388 -

(R, S) - アラニル) フェノキシ酢酸塩 250mgを得た。

例86

例11におけるようにして、メチルp-(2-
[p-シアノ-N-(p-カルボメトキシベンジ
ル)ベンズアミド]-1-ヒドロキシエチル]
フェノキシセテート502mgから、無定形のメ
チルp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カル
ボメトキシベンジル)ベンズアミド)-1-ヒ
ドロキシエチル]フェノキシセテート塩 390mgを得た。IR帯(KBr) 2922,
2853, 1744, 1718, 1680,
1608, 1511, 1461, 1281,
1110, 1016, 857cm⁻¹。

出発物質は、ピリジン中でメチルp-(2-
[N-(p-カルボメトキシベンジル)アミノ]-
1-ヒドロキシエチル]フェノキシセテート
(融点97~100℃, メチル4-ホルミルベン
ゾエートをメチル4-(2-アミノ-1-ヒドロ
キシエチル)フェノキシセテートおよびナ

(b) メチルp-(all-RS)-2-(p-
アミジノベンズアミド)-1-メチルジチオ-
プロピル]フェノキシセテート塩 700
mg, IR帯(KBr) 3249, 3036,
1744, 1680, 1639, 1542,
1484, 1210, 1177, 1079,
708cm⁻¹。

出発物質は、室温で1, 2-ジメチルシエタ
ン中でメチルp-(p-シアノベンズアミド
セチル]フェノキシセテート(融点200~
203℃, 例25を参照されたい)をブチルリ
チウム/活性化メチルと反応させることにより得
た。

例85

メチルp-(p-アミジノベンゾイルアラニ
ル)フェノキシセテート塩 84)
500mgを、2N塩酸10ml中で0~5℃で1時
間保持する。沈殿した結晶を吸引ろ過して真
空乾燥する。融点148~151℃の純粋な結晶
性のp-(N-(p-アミジノベンゾイル)-

リウムシアノ酸水素化物と反応させることによ
り得た。p-シアノベンゾイルクロライドと
反応させることにより得た。IR帯(KBr)
3429, 2953, 2230, 1759,
1720, 1612, 1510, 1436,
1285, 1110, 1017, 850,
758cm⁻¹。

例87

例12におけるようにして、メチルp-(2-
[p-アミジノ-N-(p-カルボメトキシベン
ジル)ベンズアミド]-1-ヒドロキシエチル]
フェノキシセテート塩 86) 190

mgから無色の無定形のp-(2-[p-アミジ
ノ-N-(p-カルボキシベンジル)ベンズア
ミド]-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸
110mgを得た。IR帯(KBr) 3387,
2933, 1685, 1610, 1510,
1412, 1222, 1177, 1064,
1016cm⁻¹。

例88

例12におけるようにして、メチルp-(2-

2231, 1752, 1645cm⁻¹。

例82

例1に記載したようなシメチル[4-(p-
シアノ-N-メチルベンズアミド)アセチル-
o-フェニレンジエチル]ジアセテート1.4
gの反応後および水/メタノール(100:0~
4:1)を使用したシリカゲル上のクロマトグラ
フィー処理後、融点177~178℃のシメチル
[4-(p-アミジノ-N-メチルベンズアミ
ド)アセチル-o-フェニレンジエチル]ジアセ
テート205mgを単離した。

出発物質の製造

(1) 4-シアノベンゾイルクロライド
1.65gを、DMF/ピリジン(10:3)
26ml中のアジラクロン塩 2.17gの溶
液に加える。1時間後に、反応混合物を水-水
に注加し、混合物を2N塩酸で酸性化し、そし
て35分保持する。そして沈殿した結晶をろ過す
る。CH₂Cl₂/CH₃OH(100:0~
98:2)を使用してシリカゲル上でクロマトグ

ラフィー処理して、融点223~225℃(分
解)のα-(p-シアノ-N-メチルベンズアミ
ド)-3, 4-ジヒドロキシ-アセトフェニ
1.06gを得た。
(2) アセトン50ml中のα-(p-シアノ-
N-メチルベンズアミド)-3, 4-ジヒドロキ
シアセトフェニル3.9gの溶液を、炭酸カリ
ウム43.47gの存在下において65℃で1時間
加熱する。それから、室温で、プロモ酢酸メチル
4.8gを添加する。反応混合物を室温で12時
間として50℃で6時間保持する。次に、溶液を
除去し、そして残留物を水-水と一緒に攪拌し、
析出した沈殿をろ過する。ゴム状の固体をエー
ル/酢酸エチル(2:1)から再結晶して、融点
115~117℃の無色のシメチル[4-(p-
シアノ-N-メチルベンズアミド)アセチル-o-
フェニレンジエチル]ジアセテート4.4gを
得た。

例83
10%水性酢酸20ml中のシメチル[4-(p-

ら、50℃での2N HCl/THF(1:1)
による加水分解および水/メタノール
(100:0~0:100)を使用したシリカゲ
ル上のクロマトグラフィー処理後、融点
238~240℃のp-(R)-2-(p-ア
ミジノベンズアミド)-3-ヒドロキシプロピ
ル]フェノキシ酢酸 136mgを得ることがで
る。

出発物質の製造

メタノール中における水素化リチウムによ
る3-(p-(第3プロトキシカルボニルメト
キシ)フェニル)-N-(p-シアノベンゾ
イル)-D-アラニンメチルエステル(例
70) 7.63gの還元によって、処理および
CH₂Cl₂/MeOH(100:0~9:1)
を使用したシリカゲル上のクロマトグラフィー処
理後、白色の油状物の形でのp-アセチルp-
[1(R)-2-(p-シアノベンズアミド)-3-
ヒドロキシプロピル]フェノキシセテート
3.14gが得られた。IR 3389,

ラフィー処理して、融点223~225℃(分
解)のα-(p-シアノ-N-メチルベンズアミ
ド)-3, 4-ジヒドロキシ-アセトフェニ
1.06gを得た。
(2) アセトン50ml中のα-(p-シアノ-
N-メチルベンズアミド)-3, 4-ジヒドロキ
シアセトフェニル3.9gの溶液を、炭酸カリ
ウム43.47gの存在下において65℃で1時間
加熱する。それから、室温で、プロモ酢酸メチル
4.8gを添加する。反応混合物を室温で12時
間として50℃で6時間保持する。次に、溶液を
除去し、そして残留物を水-水と一緒に攪拌し、
析出した沈殿をろ過する。ゴム状の固体をエー
ル/酢酸エチル(2:1)から再結晶して、融点
115~117℃の無色のシメチル[4-(p-
シアノ-N-メチルベンズアミド)アセチル-o-
フェニレンジエチル]ジアセテート4.4gを
得た。

例83
10%水性酢酸20ml中のシメチル[4-(p-

本発明の実施例

1. 式



の請求項1又は2記載の化合物。

2. 式



の請求項1又は2記載の化合物。

3. 環中の (W) は、(CH₂)_n、

(Y)、XおよびZ中に存在するC、O、Nを

よび5の原子数の総数が6である請求項1又は2

記載の化合物。

4. R¹がアミノである請求項1又は2記載

の化合物。

5. Yが-CH(CH₃)CO-、-CH₂、

CH₃、または-CH₂CO-であり、Zが

-OCH₃、または-CH₂CH₂-であり、Xが

-NHCO-または-CONH-である請求

項1又は2記載の化合物。

6. Rが炭素である請求項1又は2記載の化

合物。

特開平2-235853 (27)

1683、1660、1598、1524、

1178、1072、992cm⁻¹。

例102

例11と同様にして、メチル α -(*p*-シアノ

ベンズアミドキシ)-*p*-トリルオキシアセチ

ト550mgから、メチル α -(*p*-アミノシノベ

ンズアミドキシ)-*p*-トリルオキシアセチ

ト塩化物200mgを得た。IR帯(KBr)

3128、1738、1668、1511、

1477、1431、1231、1077、

714cm⁻¹。

出発物質は、ピリジン中でメチル4-アミノキ

シメチル-フェノキシアセチートを*p*-シアノベ

ンゾイルクロライドと反応させることによって得

た。融点173-175℃。

例A

式Iの化合物は、それ自体既知の方法で、次の

組成の原料を製造する活性化合物として使用する

ことができる。

例100

例85と同様にして、メチル α -(*p*-アミノ

ニコチンアミドキシ)フェノキシアセチ

ト塩化物125mgから(*p*-アミノシノベ

ンズアミドキシ)フェノキシアセチト塩化物

115mgを得た。IR帯(KBr)3337、

3249、3069、1692、1637、

1699、1635、1422、1178、

1059、832cm⁻¹。

例101

次の化合物を、例100と同様にして製造し

た。

(a) メチル α -(5-アミノシノビコリンアミ

ドキシ)フェノキシアセチト塩化物。IR

帯(KBr)3380、3265、2954、

1760、1657、1598、1519、

1221、1074、987cm⁻¹。

(b) α -(5-アミノシノビコリンアミド)キ

シフェノキシアセチト塩化物。IR帯(KBr)

3698、3351、3073、2908、

1. 製造方法

200mg

155mg

25mg

20mg

425mg

例B

式Iの化合物は、それ自体既知の方法で、次の

組成のカブセルを製造する活性化合物として使用

することができる。

1. カブセル当り

100.0mg

20.0mg

95.0mg

4.5mg

0.5mg

220.0mg

活性化合物

とうもろこし澱粉

ラクトース

タルク

ステアリン酸マグネシウム

メチル α -(2-(*p*-アミノシノフェニル

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

α -(2-(*p*-アミノシノフェニルホニア

ミド)エトキシ)フェニルアセチト。

メチル α -(2-(*p*-アミノシノベンゼン

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

α -(2-(*p*-アミノシノベンゼンルホニア

ミド)エトキシ)フェニルアセチト。

メチル α -(2-(*p*-アミノシノベンゼン

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

メチル α -(2-(*p*-アミノシノベンゼン

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

メチル α -(2-(*p*-アミノシノベンゼン

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

メチル α -(2-(*p*-アミノシノベンゼン

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

メチル α -(2-(*p*-アミノシノベンゼン

ルホニアミド)エトキシ)フェニルアセチ

ト。

特開平2-235853 (31)

第1頁の続き

⑨Int.Cl.⁵

A 61 K 31/44
C 07 C 219/18
311/13
311/46
311/47
323/62
C 07 D 213/75
333/24

特許権主張 ⑩1989年11月13日⑪スイス(CH)⑫4059/89-3
アルノルド・ツルツエ ドイツ連邦共和国、シヨツプハイム デー-7860、タルシ
シアーク ユトラツツセ 54
⑬発明者 トーマス・ウエルレル スイス国、ツエーハー-4058 バーゼル、リーエンリッング
71

基に置換するか、または

(b) 一般式

$E^{11}-A^{11}-(R^{11})-X-(CH_2)_n-(Y)-B-Z-COOR^a$ (III)

(式中、A、B、W、X、Y、Z、R^a、a、b およびcは前述した意味を有し、R¹¹は保護されたアミノ基またはグアニジノ基を示す)の化合物におけるアミノ基またはグアニジノ基の保護基を除去するか、または

(c) 一般式

$H_2N-A^{11}-(R^{11})-X-(CH_2)_n-(Y)-B-Z-COOR^a$ (IV)

(式中、A、B、W、X、Y、Z、R^a、a、b およびcは前述した意味を有し、R¹¹は保護基である場合は分子中に存在するカルボキシル基は、エステルの形態にある)の化合物におけるアミノ基を、グアニジノ基に変換するか、または

(d) 一般式

$R^{11}-A^{11}-(R^{11})-COE$ (V)

(式中、Eは活性エステル基または塩素又は臭素を示し、R¹¹、A、Wおよびaは前述した意味を有す)の化合物を、一般式

p-[(E) -p-アミノシナンナムアミド]

フェノキシ酢酸、

メチルα-[2-(p-アミノフェニル)ア

セトアミド]-p-トリフルオロアセチン酸

および

p-[2-(p-アミノフェニル)アセト

アミド]-p-トリフルオロアセチン酸

のいずれかの請求項1又は2記載の化合物。

9. 医薬品として使用する請求項1又は2

記載の化合物。

10. 請求項1又は2記載の化合物および常用

の医薬的ベヒクルを含有する医薬的組成物。

11.

(a) 一般式

$HC-A^{11}-(R^{11})-X-(CH_2)_n-(Y)-B-Z-COOR^a$ (II)

(式中、R¹¹は保護アルキル基またはベンジルであ

り、A、B、W、X、Y、Z、R^a、a、b および

cは前述した意味を有し、R¹¹は保護基である場合は

分子中に存在するカルボキシル基はエステルの形

態にある)の化合物中のニトリル基、アミノ

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

基

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)